Aus dem Institut für Anaesthesiologie der Universität Würzburg

Vorstand: Professor Dr. med. K.H. W e i s

Die hochdosierte Anwendung von 6 - alpha-Methylprednisolon im Schock.

(Auswertung der Behandlung von 69 Patienten).

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Traute Pracher

aus Zweibrücken

1980

Würzburg, den 12.10.1979

Aus dem Institut für Anaesthesiologie der Universität Würzburg

Vorstand: Professor Dr. med. K.H. W e i s

Die hochdosierte Anwendung von 6 - alpha-Methylprednisolon im Schock.

(Auswertung der Behandlung von 69 Patienten).

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Traute Pracher

aus Zweibrücken

Würzburg, den 12.10.1979

Referent:	Professor Dr. K. Eyrich
Korreferent:	Professor Dr. E. Kern
Dekan:	Professor Dr. K.-H. Wulf

Tag der mündlichen Prüfung: 7.2.1980

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Würzburg

Meiner Mutter

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

		Seite
A)	EINLEITUNG	1 - 4
	Wirkungsmechanismus der Glucocorticoide Theoretische Grundlagen	
B)	HAUPTTEIL	
	I. Krankengut	4
	II. Durchführung der Therapie	5
	III. Beurteilung	5 - 19
	a) periphere Durchblutung	
	b) Blutdruck- und Pulskontrollen	
	c) Kontrolle der Urinausscheidung	
	d) Kontrolle der Atemfunktion	
	e) charakteristische Verlaufsbeobachtungen	
	f) Mortalität	
	g) Beurteilung	
C)	DISKUSSION	19 - 31
D)	ZUSAMMENFASSUNG	31 - 32
E)	LITERATURVERZEICHNIS	I - V

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543520_0085

A) E I N L E I T U N G

Die Nebennierenrinde produziert zahlreiche Corticosteroide: Glucocorticoide (z.B. Cortisol), Mineralocorticoide (z.B. Aldosteron) und androgene Steroide (z.B. Testosteron) (42). Deren Sekretionsrate ist von der Biosynthese abhängig, die ihrerseits unter dem regulierenden Einfluß von ACTH steht, das aus dem Hypophysenvorderlappen sezerniert wird (20). Diesem übergeordnet wiederum ist der Hypothalamus bzw. dessen sog. Corticotropin-releasing-factor, ein dort sezerniertes Polypeptid (22). Bei Stress-Situationen, wie bei septischen Prozessen, Traumen, Blutverlust oder im zirkulatorischen Schock anderer Genese wird u.a. eine Zunahme der Corticoidsekretion stimuliert.

Corticosteroide haben bemerkenswerte Eigenschaften, so daß es berechtigt ist, sie in verschiedener Hinsicht als Schlüsselsubstanzen physiologischer und pathophysiologischer Vorgänge anzusehen und dementsprechend einzusetzen.

Speziell die Glucocorticoide zeigen interessante biochemische Wirkungen (42):

1. Glucocorticoide beeinflussen durch Enzyminduktion den Kohlenhydratstoffwechsel (gesteigerte Glykogenbildung in der Leber, Blutzuckeranstieg) und die Proteinsynthese. Durch Desaminierung von Aminosäuren fällt vermehrt Glucose an. Aus diesem Zusammenhang zwischen Kohlenhydrat- und Proteinstoffwechsel erklärt sich die gluconeogenetische Wirkung, als deren Folge weniger Eiweiß aufgebaut wird. Die Eiweißvorräte werden vermindert, es kommt zum "eiweißkatabolen Effekt".

2. Glucocorticoide hemmen das Zellwachstum von Fibroblasten, die Kollagenbildung und die Funktion und Wanderung von Histiocyten und Makrophagen.

3. Glucocorticoide senken im peripheren Blut die Zahl der Eosinophilen und Basophilen, während die Zahl der neutrophilen Granulocyten ansteigt. Die unter Umständen beträchtliche Verminderung der Lymphocyten und des lymphoiden Gewebes ist als wesentliche

Ursache der bekannten Minderung der Infektabwehr und Hemmung der Immunreaktion anzusehen (23).

4. Glucocorticoide zeigen im Kapillarsystem einen permissiven Effekt auf Katecholamine, d.h. die Pressoraminwirkung wird verstärkt. Sekundär wird die Kapillarpermeabilität vermindert.

5. Eine Erhöhung der Glomerulumfiltration, vermehrte Natriumrückresorption und erhöhte Kaliumausscheidung sind Ausdruck einer geringen mineralocorticoiden Wirkung.

Als klinisch relevantes Resultat ergibt sich eine katabole Stoffwechsellage mit negativer Stickstoffbilanz, eine Neigung zu Hyperglykämie und eine generelle Hemmung entzündlicher und immunologischer Vorgänge (20, 23, 42).

Neben den physiologischen Glucocorticoiden, die in sehr geringer Dosierung als Substitutionstherapie z.B. bei M. Addison angewandt werden, spielen heute die synthetischen Glucocorticoide eine erheblich größere Rolle. Bei ihnen handelt es sich um chemische Derivate der Nebennierenrindenhormone, deren mineralocorticoide Wirkung weitgehend eliminiert werden konnte.

Klinisch wichtige Substanzen dieser Gruppe sind z.B. 6alpha-Methylprednisolon, 9alpha-Fluor-16alpha-Methylprednisolon (Dexamethason), 9alpha-16beta-Methylprednisolon (Betamethason) und 9alpha-16alpha-Hydroxyprednisolon (Triamcinolon)(20). Sie werden bei verschiedenen akut entzündlichen Erkrankungen, wie akutes rheumatisches Fieber, Karditis, akuten Dermatosen und Allergosen, ferner bei chronischen Erkrankungen, wie PCP, Kollagenosen oder chronisch aggressiver Hepatitis eingesetzt (23).

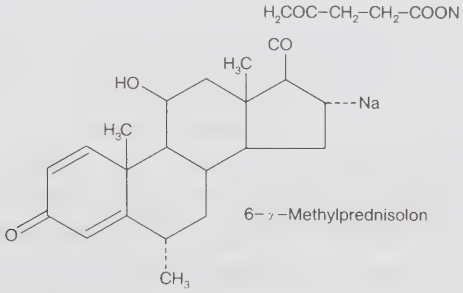
In relativ niedriger Dosis wurde auch bei verschiedenen Schockformen die Anwendung von Glucocorticoiden empfohlen (1, 4, 7, 10, 11, 24, 25, 27, 28, 29, 39, 45).

Es hatte sich aber bald gezeigt, daß z.B. beim traumatischen Schock die Gabe von Glucocorticoiden in pharmakologischer Dosierung offensichtlich nutzlos ist.
Dagegen gab es auf der Basis tierexperimenteller und klinischer Untersuchungen Hinweise, daß Glucocorticoide in hoher Dosierung

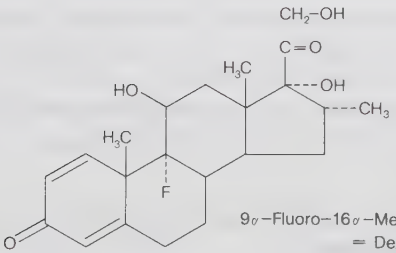
beim Schock verschiedener Genese anscheinend eine Wirkung aufweisen (1, 4, 7, 8, 26, 27, 30, 31, 32, 35).

Klinisch werden heute vorwiegend zwei Substanzen empfohlen, einmal das am B- Ring in 6-er Stellung fluorierte 6alpha-Methylprednisolon und das am B- Ring in 9-er Stellung fluorierte 9alpha-Fluoro-16alpha-Methylprednisolon, das Dexamethason.

Strukturformeln:



6-γ-Methylprednisolon



9α-Fluoro-16α-Methylprednisolon
= Dexamethason

Das 6alpha-Methylprednisolon liegt als Hemisuccinat vor. Diese wasserlösliche Form erscheint günstig, da sie an Albumin angelagert werden kann und auf diese Weise leichter in die Zelle einzudringen vermag.

Innerhalb von 54 Monaten wurden an der hiesigen Klinik 69 schwerstkranken Patienten, die sich in einem Schockzustand befanden, Glucocorticoide in hoher, d.h. grammweiser Dosierung, verabreicht. Verwendet wurde dabei ausschließlich 6alpha-Methylprednisolon (Urbason^{R}).

Die dabei gemachten Beobachtungen sollen im folgenden analysiert werden.

B)

I. Krankengut

In einem Zeitraum von 54 Monaten wurden 69 Patienten im Alter zwischen 5 Monaten und 73 Jahren wegen eines Schocks verschiedener Genese mit 6alpha-Methylprednisolon behandelt.
42 Patienten waren im septischen Schock, 20 Patienten hatten einen durch Polytraumen oder durch gastrointestinale Blutungen ausgelösten hämorrhagischen Schock. Ein kardiogener Schock war in Anbetracht des operativen Krankenguts nur bei 4 Patienten zu beobachten, weitere 4 Patienten zeigten Folgen einer Kontrastmittelunverträglichkeit. Die Einordnung der Patienten in eine der obengenannten Hauptgruppen war vielfach nicht ganz eindeutig durchzuführen, da nicht selten Kombinationen verschiedener Schockformen bestanden, wie z.B. hämorrhagisch und septisch oder septisch und kardiogen.

Bei 4 Patienten im hämorrhagischen Schock mit Fettembolie traten ebenso wie bei weiteren 4 Patienten pulmonale Komplikationen in den Vordergrund, z.B. nach Aspiration.

Unabhängig von der den Schockzustand auslösenden Grundkrankheit boten die Patienten bei Therapiebeginn folgende gemeinsame Symptomatik:

a) Kreislaufzentralisation mit kalten, feuchten und zyanotischen Extremitäten

b) instabile Kreislaufverhältnisse mit RR-Werten bis unter 100 Torr systolisch und Pulsfrequenzen bis 120/min.

c) verminderte Urinausscheidung

d) beginnende oder bereits manifeste Ateminsuffizienz.

II. Durchführung der Therapie

Anfangs erfolgte die Erstinjektion 10 - 12 Stunden nach Schockbeginn, d.h. meist etwa 8 - 10 Stunden nach Aufnahme auf die Station. Dies war bei 10 Patienten der Fall. Die Dosierung war bei diesen Patienten gering: teilweise wurden lediglich 250 mg als Einzeldosis verabreicht.

In einem zweiten Schritt wurde bei den weiteren Patienten die auch in der Literatur empfohlene frühzeitige Behandlung angestrebt. Hier erfolgte die Therapie entweder sofort nach Aufnahme auf die Station oder spätestens nach einem Intervall von 2 - 4 Stunden. Mit zunehmender Kenntnis und Erfahrung wurde dann auch die in der Literatur empfohlene Höchstdosis von 30 mg/kg Körpergewicht verabfolgt (6, 7, 14, 17, 24).

Aus der Halbwertszeit von ca. 4 Stunden für Methylprednisolon ergibt sich die Notwendigkeit rechtzeitiger Nachinjektion. Bei den ersten Patienten wurde jedoch aus Sorge vor Nebenwirkungen gezögert, die Initialdosis in gleicher Höhe zu wiederholen. Erst bei den nachfolgenden Patienten spielte sich ein Behandlungsschema ein: sofern Repetitionsdosen erforderlich waren, erhielten diese Patienten im Abstand von 3 - 6 Stunden mehrmals hintereinander die volle Dosis von 30 mg/kg Körpergewicht 6alpha-Methylprednisolon.

III. Beurteilung

Hierfür richtete sich unser Augenmerk auf folgende Kriterien:

a) Beurteilung der peripheren Durchblutung
b) Blutdruck- und Pulskontrollen
c) Kontrolle der Urinausscheidung
d) Kontrolle der Atemfunktion.

Laborchemische Untersuchungen, wie Elektrolytbestimmungen, Blutzuckerkontrollen oder Hämatokritwerte, wurden entsprechend den klinischen Erfordernissen und deshalb unregelmäßig und ohne Bezug

auf die Methylprednisoloninjektion vorgenommen. Sie bleiben daher im folgenden unberücksichtigt, zumal die Überprüfung gezeigt hatte, daß keine mit der Methylprednisolon-Therapie in Zusammenhang zu bringenden, klinisch relevanten Veränderungen festzustellen waren.

Es muß ausdrücklich erwähnt werden, daß der Einsatz von Methylprednisolon naturgemäß keine Monotherapie sein konnte. Methylprednisolon wurde gegeben unter der Vorstellung einer Unterstützung allgemein gültiger und üblicher Maßnahmen zur Schockbekämpfung, wie Volumen- und Flüssigkeitssubstitution mit Plasmaersatzmitteln, Plasma, Blut und Infusionslösungen, Elektrolytsubstitution, Heparinisierung und Digitalisierung, evtl. auch medikamentöse vegetative Blockade. Patienten im septischen Schock und mit pulmonalen Komplikationen erhielten Antibiotika, Patienten mit Ateminsuffizienz wurden nach Intubation bzw. Tracheotomie assistiert oder meist kontrolliert beatmet.

Eine statistische Auswertung des Behandlungsverlaufs der Patienten ist in Anbetracht der klinisch bedingten polypragmatischen und deshalb keineswegs einheitlichen Therapie, wie sie in der Intensivmedizin notwendigerweise durchgeführt werden muß, unmöglich, ebenso die Heranziehung von Kontrollgruppen. Dennoch soll versucht werden, zu einem Urteil über diese Therapie zu gelangen:

a) Verhalten der peripheren Durchblutung

Ob eine Änderung der peripheren Durchblutung vorlag, wurde durch die Fingernagelprobe, die Beurteilung des Hautkolorits, der Hauttemperatur und der Hautbeschaffenheit geprüft.

Eine Zunahme der peripheren Durchblutung, d.h. Rückgang der Akrozyanose, Anstieg der Hauttemperatur und Rosigwerden der Extremitäten war bei 30 von 42 Patienten im septischen Schock in einem Zeitraum von 2 - 9 Stunden nach Injektion zu beobachten.

Die Durchblutungssteigerung erfolgte hierbei bei 20 Patienten (von 30) in etwa mit der zweiten Injektion, d.h. durchschnittlich 4 Stunden nach Therapiebeginn. Bei allen 30 Patienten waren nach der dritten Injektion die Extremitäten rosig, trocken und warm.

Bei den restlichen 12 Patienten im septischen Schock konnte keine Zunahme der peripheren Durchblutung gesehen werden. Auffallenderweise waren von diesen Patienten 10 frühestens 10 - 12 Stunden nach Aufnahme auf die Station behandelt worden.

Im hämorrhagischen Schock zeigten 13 von 20 Patienten ebenfalls eine deutliche Besserung der Durchblutung jeweils etwa 4 Stunden nach Injektion.

b) Blutdruck- und Pulskontrolle

In der Gruppe des septischen Schocks ließ das Verhalten des Blutdrucks keine deutliche Beeinflussung erkennen. So blieb bei 20 von 42 Patienten der Blutdruck unverändert, 10 weitere zeigten einen Anstieg um etwa 40 mm Hg, 8 hatten schwankende Werte, und bei 4 Patienten zeigte sich sogar ein RR-Abfall um 20 - 40 mm Hg.

In der Gruppe des hämorrhagischen Schocks war der RR-Anstieg etwas deutlicher: 11 von 20 Patienten zeigten eine Blutdrucksteigerung um Werte bis zu 60 mm Hg, während er bei den übrigen gleichblieb oder sogar abfiel.

Die Pulsfrequenz normalisierte sich bei 24 Patienten im septischen Schock. Beim Rest zeigte sich keine Wirkung.

In 14 von 20 Fällen im hämorrhagischen Schock kehrte die Pulsfrequenz zur Norm zurück.

Die folgenden beiden Abbildungen (1, 2) zeigen das Verhalten des Mittelwertes der Pulsfrequenz:
Abb. 1 nach einmaliger Injektion (15 Patienten)
Abb. 2 Nachinjektion im 4-Stundenintervall (39 Patienten).
Diesen Patienten ging es deutlich schlechter als der ersten Gruppe: Das Frequenzniveau lag über die ganze Beobachtungszeit höher, die maximale Pulsfrequenz lag auch nach 10 Stunden noch über 130 Schlägen/min. und sie sank niemals unter 120/min.

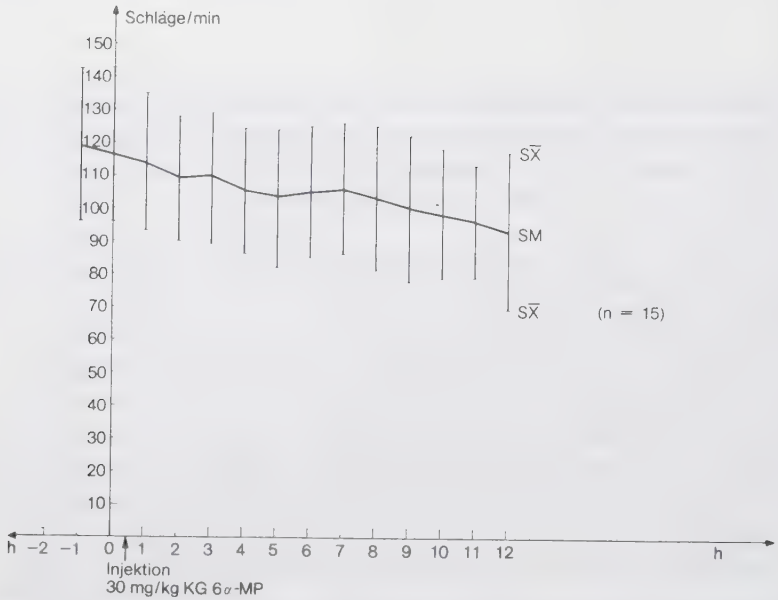


Abb. 1: Verhalten der Pulsfrequenz von 15 Patienten nach einmaliger Injektion von 6- alpha-Methylprednisolon.

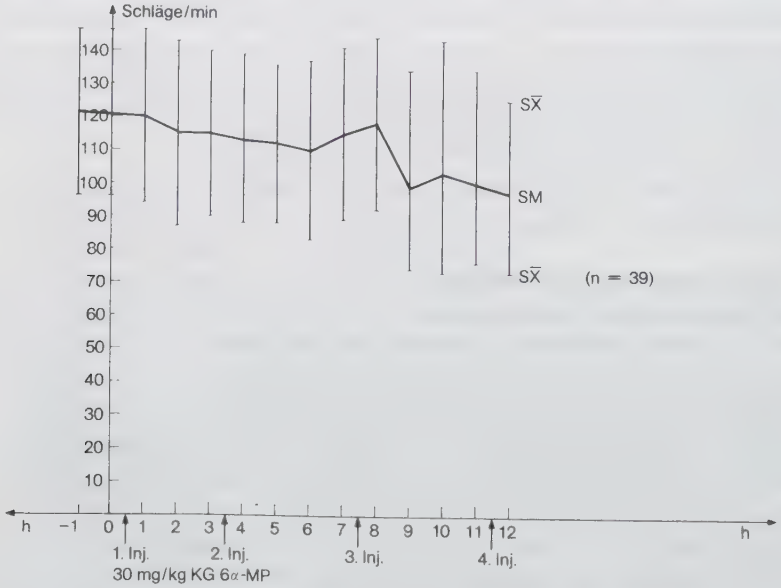


Abb. 2: Verhalten der Pulstrequenz von 39 Patienten bei mehrmaliger Injektion von 6- alpha-Methylprednisolon im durchschnittlichen Intervall von 3 - 4 Stunden.

Der Zeitpunkt der Injektionen ist durch Pfeile markiert.

c) Urinausscheidung

Innerhalb der ersten Stunde nach Therapiebeginn mit Methylprednisolon setzte bei 28 Patienten eine deutliche Diuresesteigerung ein. Die Abb. 3 zeigt die Kurve des Mittelwerts der Urinausscheidung dieser 28 Patienten im Alter von 5 - 65 Jahren, die im Rahmen ihrer Schockbehandlung keine sonstigen spezifisch diuretisch wirksamen Medikamente erhalten hatten. Auch die Schockgenese war unberücksichtigt geblieben.

Ein besonders einprägsames Verhalten zeigt die Abb. 4: Bei diesem Patienten hatten weder Theodrenalin-HCl (Akrinor^{R}) noch Dopamin-HCl (Dopamin^{R}) eine Wirkung gezeigt, erst die Injektion von Methylprednisolon erbrachte 3 Stunden nach Therapiebeginn einen deutlichen Erfolg.

d) Atemfunktion

Bezüglich des Verhaltens der Atmung konnten keine einheitlichen Schlüsse gezogen werden.
Blutgasanalysen richteten sich nur nach den klinischen Bedürfnissen und zeigten daher keinen zeitlichen Zusammenhang mit der Methylprednisolontherapie. Sie wurden deshalb nicht mit zur Beurteilung herangezogen. 50 der 69 Patienten wurden kontrolliert oder zumindest assistiert beatmet. Bei den übrigen spontan atmenden Patienten konnte keine Beeinflussung bezüglich der Atemfrequenz und/oder der Atemtiefe beobachtet werden.

e) Charakteristische Verlaufsbeobachtungen

sind zur Ergänzung der bisher geschilderten Ergebnisse notwendig:

1. Bei einer 48-jährigen Patientin (V.E.) kam es bei der Operation eines Ovarialtumors zu einer Darmverletzung, die zu einer Peritonitis mit multiplen Abszessen im kleinen Becken führte. Nach zunächst komplikationslosem Verlauf entwickelte sich am 3. Tag unter rapider Verschlechterung ein Subileus. Im desolaten Zustand mußte die Patientin operiert werden. Sie war zyanotisch und kurzatmig und hatte kalte, feuchte Extremitäten. Der Blut-

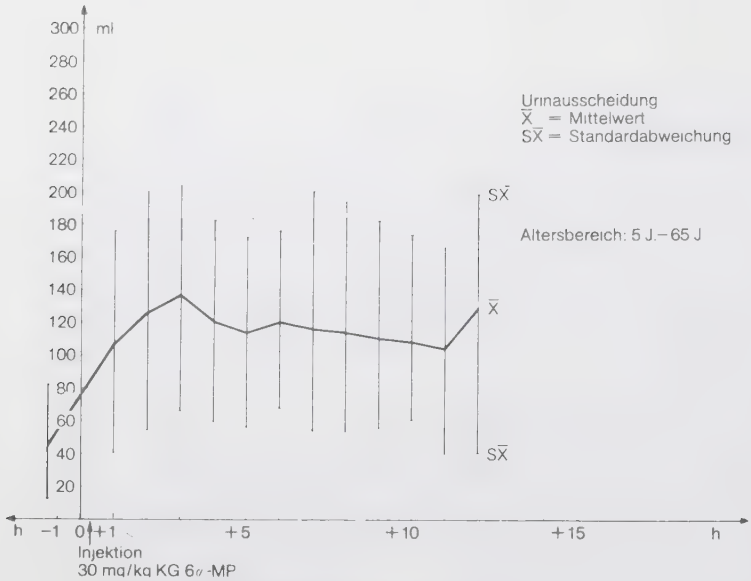


Abb. 3: Kurve der Urinausscheidung von 28 Patienten ohne zusätzliche Diuretikagabe während der Methylprednisolontherapie.

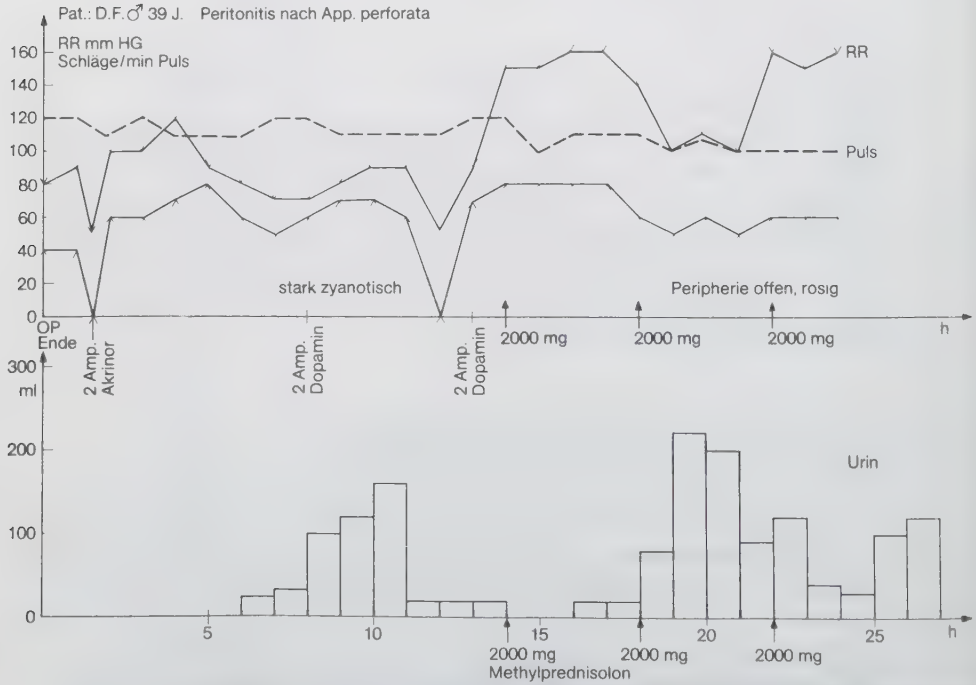


Abb. 4: Verhalten von Kreislauf und Urinausscheidung eines 39-jährigen Patienten. Kurvenbeginn unmittelbar postoperativ.

Die Pfeile zeigen den Zeitpunkt der Methylprednisoloninjektionen.

druck schwankte zwischen 100 und 130 mm Hg systolisch. Unmittelbar vor der Operation sistierte die Urinausscheidung. Die erste Dosis von ca. 30 mg/kg Körpergewicht Methylprednisolon (2000 mg) erhielt die Patientin intraoperativ. Eine Stunde nach der Injektion stabilisierten sich die Kreislaufverhältnisse bei systolischen RR-Werten von 100 - 110 mm Hg, die Pulsfrequenz war rückläufig. Die Urinausscheidung nahm auf Stundenportionen zwischen 120 und 150 ml zu. Die Peripherie war noch zentralisiert. Nach der zweiten Methylprednisolongabe, die nach 6 Stunden erfolgte, wurden die Extremitäten warm und rosig und die Haut trocken. Die Urinausscheidung blieb bei Werten zwischen 150 und 200 ml/Stunde. An zusätzlicher Therapie erhielt die Patientin Infusionen von Elektrolyt- und Laevulose-Lösungen, Plasma-Proteinlösung und Humanalbumin. Im Anschluß an die erste Methylprednisoloninjektion wurde ein Breitbandantibiotikum verabreicht und die Patientin wurde digitalisiert sowie für ca. eine Woche kontrolliert beatmet. 14 Tage postoperativ konnte sie nach deutlicher Besserung auf eine Normalstation verlegt werden.

2. Bei einer 36-jährigen Patientin (M.E.) lag eine beginnende Sepsis bei Endometritis post abortum vor. Nachdem die übliche Heparinisierung und Antibiotikabehandlung keine genügende Wirkung gezeigt hatte, wurde die Patientin zur Intensivbehandlung übernommen. Der Allgemeinzustand war schlecht. Sie wurde unter zunehmender Ateminsuffizienz immer somnolenter. Bereits 2 Stunden nach 1500 mg Methylprednisolon war eine deutliche und anhaltende Besserung erkennbar.

3. Bei einer 31-jährigen Patientin (N.E.) war es nach einer 2 Jahre zurückliegenden Appendektomie zu einem Bridenileus gekommen. Nach der notwendig gewordenen Darmresektion entwickelte sich wegen Nahtinsuffizienz erneut ein Ileus, jetzt mit eitriger Peritonitis. Bei Eröffnung des Abdomens entleerten sich ca. 4 Liter Eiter. Vier Stunden nach Injektion von 1000 mg Methylprednisolon war eine deutliche Besserung der peripheren Durchblutung und eine Stabilisierung der Kreislaufverhältnisse

zu verzeichnen. Neben mit KCL und NaCL angereicherten Infusionslösungen erhielt die Patientin zusätzlich hochdosiert Antibiotika. Unter dieser Therapie nachhaltige Besserung des schweren Krankheitsbildes.

4. Eine 21-jährige Patientin (G.B.) war von Zwillingen entbunden worden, wobei das eine Kind in utero gewendet werden mußte. Drei Wochen post partum kam es zu einer plötzlichen und rapide zunehmenden Verschlechterung des Allgemeinzustandes. Im praefinalen und schwerstschockierten Zustand mußte die Patientin operiert werden. Dabei fand sich eine Uterusruptur mit ausgedehnter eitriger Pelveoperitonitis. Trotz Volumensubstitution, hochdosierter Antibiotikumgabe, Digitalisierung und 1500 mg Methylprednisolon trat keine Besserung ein. Im 24-Stundenrhythmus erhielt die Patientin jeweils 3 weitere Dosen von 1000 mg Methylprednisolon. Im danach folgenden Intervall von 48 Stunden war eine erneute Verschlechterung des Zustandes zu beobachten. Diesmal erfolgte eine Gabe von 2000 mg Methylprednisolon, in deren Folge sich eine deutliche und langanhaltende Besserung zeigte. Nach weiterer Stabilisierung konnte die Patientin schließlich gesunden.

5. Nach einer Appendixperforation hatte sich bei einem 37-jährigen Patienten (D.F.) eine schwerste Peritonitis entwickelt, die wegen Ileus bei Darmnekrose eine Dünndarmresektion erforderlich machte. Der Patient mußte von Anfang unserer Behandlung an kontrolliert beatmet werden, im weiteren Verlauf war eine dreimalige Relaparotomie notwendig.

Die Abb. 4 zeigt Parameter dieses Patienten. Die Kurve beginnt nach der letzten Operation. Der Versuch, die schlechte Kreislaufsituation des Patienten mit der Gabe von Theodrenalin-HCl zu bessern, schlug fehl. Dopamin-HCl führte kurzfristig zur Steigerung der Diurese, gleichzeitig trat allerdings eine massive Extrasystolie auf. Wegen weiterer Verschlechterung des sowieso bedrohlichen Zustandes erhielt der Patient jeweils 2000 mg

Methylprednisolon im vierstündlichen Abstand. Am Kurvenverlauf läßt sich bereits eine Stunde nach der Erstinjektion von Methylprednisolon eine Stabilisierung des Kreislaufs mit Ansteigen des systolischen Blutdrucks und Erweiterung der Amplitude sowie eine Abnahme der Pulsfrequenz ablesen.

Neben den Kreislaufparametern ist das Verhalten der Urinausscheidung aufgezeichnet.

Leider verstarb dieser Patient später nach weiteren chirurgischen Komplikationen, obwohl es gelungen war, sein Allgemeinbefinden über 2 Tage nach Methylprednisolontherapie in befriedigendem Zustand zu halten.

6. Eine 46-jährige Patientin (G.A.) hatte ein schweres Polytrauma erlitten. 3 Tage später entwickelte sich eine Tachypnoe: die Patientin war trotz der üblichen Volumentherapie mit Elektrolytlösungen, Plasmaersatzmitteln und Erythrocytenkonzentrat zyanotisch und zentralisiert. Sie erhielt nun im 3- bis 4-stündlichen Intervall 18000 mg in Einzeldosen von je 2000 mg. Das Verhalten von Kreislauf und Urinausscheidung zeigt Abbildung 5. Nach der zweiten Gabe von Methylprednisolon wurde die Peripherie bereits etwas rosiger und wärmer. Nach der dritten Injektion war die periphere Durchblutung normalisiert. Auffallend ist die jeweilige Diuresesteigerung nach den einzelnen Methylprednisoloninjektionen.

7. Bei einer 65-jährigen Patientin (L.E.) kam es nach Gastroenterostomie bei Karzinom zu einer Nachblutung mit schwerem Volumenmangelschock und begleitender Ateminsuffizienz. Der systolische Blutdruck lag um 60 mm Hg. Nach Volumensubstitution mit insgesamt 4000 ml Blut in 6 Stunden kam es zur allmählichen Kreislaufbesserung. Am 3. postoperativen Tag brach der Kreislauf erneut zusammen mit Werten von 60 mm Hg systolisch und generalisierter Zyanose trotz unmittelbar postoperativ erfolgter kontinuierlicher Dauerbeatmung. Mit Volumensubstitution von ca. 2000 ml Infusionslösungen in 4 Stunden war keine Besserung zu erzielen. Danach wurde eine Methylprednisolontherapie versucht. Erst nach

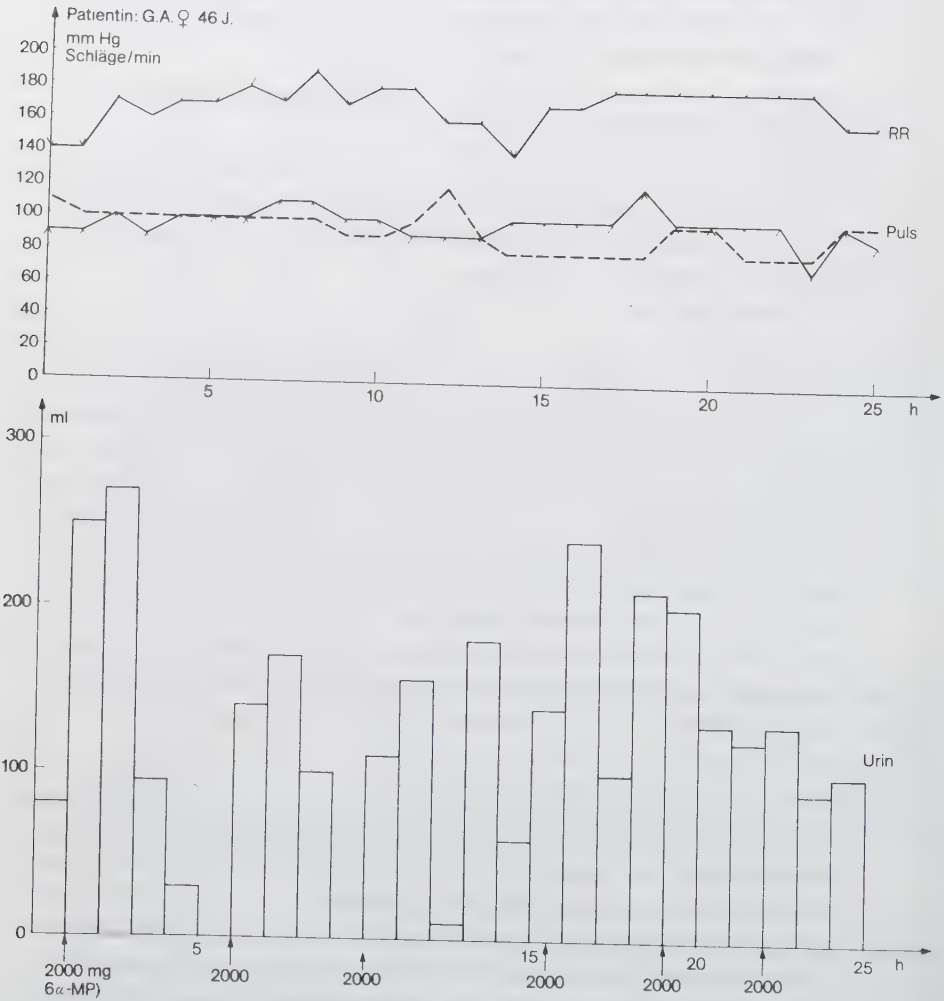


Abb. 5: Kurve des Kreislaufverhaltens und der Urinausscheidung einer 46-jährigen polytraumatisierten Patientin. Der Zeitpunkt der Methylprednisoloninjektionen ist durch Pfeile gekennzeichnet.

der dritten Injektion konnte eine Besserung beobachtet werden (siehe Abb. 6). Die Peripherie war rosig und warm. Nach der fünften Injektion kam es jedoch erneut zur Zentralisation und auch weitere Methylprednisolongaben zeigten keine Wirkung mehr. 4 Stunden nach der letzten Methylprednisolongabe sistierte trotz Gabe von Diuretika die Urinausscheidung, und nach weiterem Blutdruckabfall verstarb die Patientin 17 Stunden nach der letzten Methylprednisolongabe im Herz- und Kreislaufversagen.

8. Ein 50-jähriger polytraumatisierter Patient (B.K.) erhielt 2 Stunden nach Ausbildung eines Volumenmangelschocks fünfmal 2000 mg Methylprednisolon im Abstand von je 3 Stunden. Zusammen mit weiteren therapeutischen Maßnahmen (Infusionen mit insgesamt 4500 ml Blut, 1000 ml Frischplasma, 1000 ml Plasmaersatzmitteln und Elektrolytlösungen in 6 Stunden) ließ sich eine Besserung der Kreislaufsituation erzielen. Nach Absetzen der Methylprednisolontherapie kam es zu zunehmender Verschlechterung. Nach einer Pause von 3 Tagen wurden erneut achtmal 2000 mg verabreicht. Eine günstige Wirkung des Methylprednisolons konnte dabei nicht mehr beobachtet werden. Nach schwankenden Blutdruckwerten mit hoher Amplitude fiel später der Blutdruck ab, der Patient verstarb 48 Stunden nach der letzten Methylprednisolongabe.

9. Bei einem 5-jährigen Jungen (S.M.) mußte eine Osteosynthese durchgeführt werden. Intraoperativ kam es plötzlich zu Bradykardie und später zu einem Kreislaufstillstand, offensichtlich ausgelöst durch eine Fettembolie.
   3 Stunden nach Schockeintritt wurden erstmals 50 mg Methylprednisolon verabreicht, danach 15 Repetitionsdosen in dreistündlichem Abstand. Nach der dritten Injektion hatte sich die periphere Durchblutung gebessert, nach der fünften Injektion herrschten stabile Kreislaufverhältnisse vor. 24 Stunden nach Schockeintritt klarte das Bewußtsein auf, das Kind war wach und ansprechbar. Abb. 7 zeigt das Kreislaufverhalten und die Urinausscheidung während der Methylprednisolontherapie.

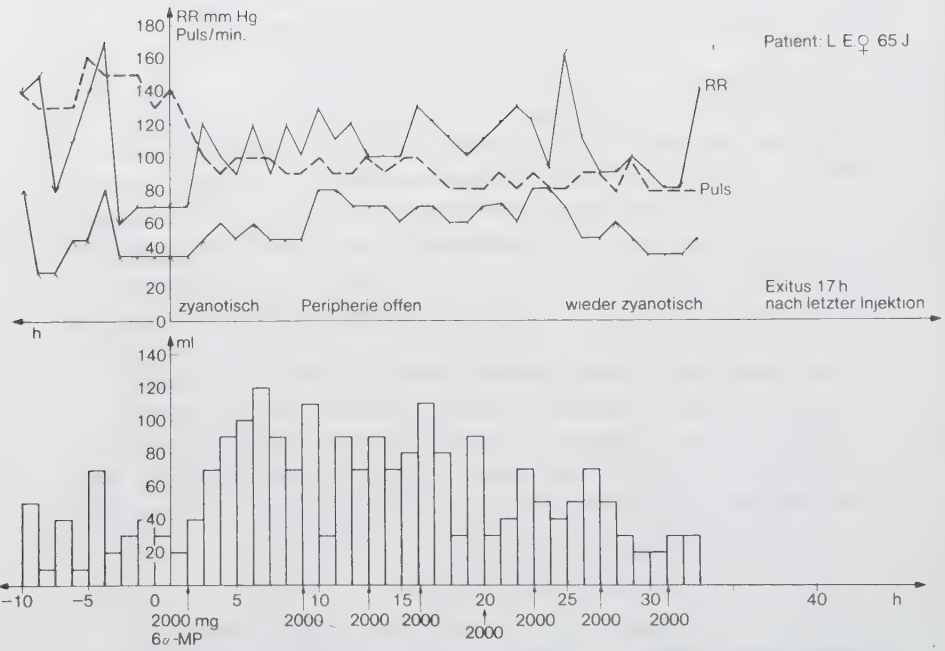


Abb. 6: Kurve des Kreislaufverhaltens und der Urinausscheidung einer 65-jährigen Patientin drei Tage nach Operation eines Karzinoms und Ausbildung eines schweren Volumenmangelschocks.

Therapiebeginn 2 Stunden nach einem Blutdruckabfall auf 60 mm Hg systolisch.

Die Pfeile kennzeichnen den Zeitpunkt der Methylprednisoloninjektionen.

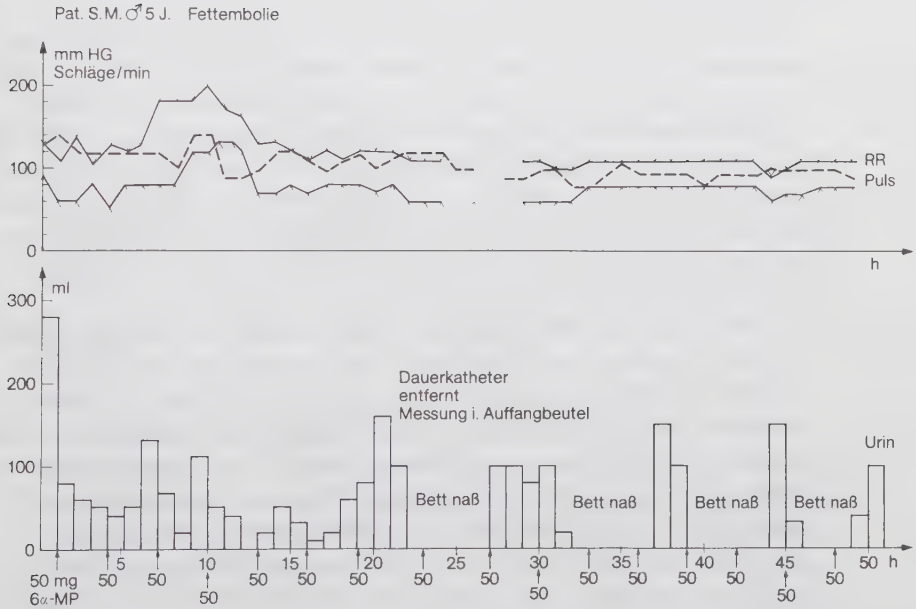


Abb. 7: Kurve des Kreislaufverhaltens und der Urinausscheidung eines 5-jährigen Jungen mit Fettembolie.

Die Pfeile zeigen Zeitpunkt und Höhe der Dosis der Methylprednisoloninjektionen.

f) Mortalität

Von 69 der behandelten Patienten sind 39 verstorben. Die hohe Mortalität ist verständlich, da sich alle diese Patienten bei Therapiebeginn in einem akut lebensbedrohlichen Zustand befanden, dessen Überwindung mit den üblichen Maßnahmen kaum zu erwarten war.

g) Beurteilung

Beim Vergleich des Methylprednisolons mit anderen therapeutischen Maßnahmen läßt sich eine protektive Wirkung dieses einen Medikamentes nicht eindeutig nachweisen. Daher ist eine endgültige Stellungnahme sehr erschwert. Einerseits mußte in Anbetracht des desolaten Zustandes unter den gegebenen klinischen Bedingungen eine therapeutische Polypragmasie betrieben werden. Zum anderen wurden von keinem der angewandten Medikamente Wirkspiegelmessungen im Serum durchgeführt, die genauere Aussagen liefern könnten.

Im Rahmen der Schockbehandlung stand zunächst die Volumensubstitution im Vordergrund. Patienten, die den Erfordernissen entsprechend Plasmaersatzmittel, Plasma, Blut und/oder Infusionslösungen erhielten und auf diese Maßnahmen allein keinen befriedigenden Erfolg boten, zeigten auf zusätzliche Verabreichung von Methylprednisolon eine deutliche Zunahme der peripheren Durchblutung und Stabilisierung der Kreislaufsituation. Bei diesen 59 Patienten setzte die Methylprednisolontherapie zu einem Zeitpunkt ein, wo mit Sicherheit der Volumenbedarf noch nicht ausreichend bilanziert war. Dem klinischen Aspekt nach läßt sich die Zunahme der peripheren Durchblutung wohl dem Methylprednisolon zuschreiben.

Antibiotika und Digitalispräparate wurden zumeist erst nach erfolgter Methylprednisolonverabreichung gegeben. Entsprechend der kurzen Halbwertszeit von Methylprednisolon liegt die Vermutung nahe, daß bei einsetzender Wirkung von Methylprednisolon weder von Antibiotika noch von Digitalis ein genügend hoher und vor allem zeitlich ausreichender Wirkspiegel im Serum erreicht war.

Hier sei nochmals auf die Kurve der Urinausscheidung hingewiesen (siehe Abb. 3). Diese hier registrierten 28 Patienten hatten bei Therapiebeginn keinerlei diuretisch wirksame Medikamente erhalten. Die aus dem Kurvenverlauf ersichtliche prompte Zunahme der Urinausscheidung kann in diesen Fällen allein dem Methylprednisolon zugeschrieben werden.

Aufgrund der klinischen Beobachtung läßt sich mit Wahrscheinlichkeit annehmen, daß der Einsatz von Methylprednisolon als Zusatztherapie mit zur Überwindung lebensbedrohlicher Phasen im Schockgeschehen beitragen kann.

C) D I S K U S S I O N

Vorwiegend in der amerikanischen Literatur wurde über Resultate experimenteller und klinischer Forschungen mit Glucocorticoiden berichtet. Daraus lassen sich verschiedene Vorstellungen bzw. Hypothesen erkennen (4, 6, 7, 10, 11, 13, 24, 25, 26, 27, 30, 39, 45).

1. Beeinflussung von Gefäßen bzw. der Durchblutung

DIETZMAN (10), LILLEHEI (26), MOTSAY (30) und HINSHAW (17) fanden in experimentellen und klinischen Untersuchungen unter Schockbedingungen nach Glucocorticoidgabe eine Minderung des peripheren Widerstandes. LILLEHEI et al. (26) führen diese Widerstandsminderung auf eine direkte vasodilatatorische Wirkung der Glucocorticoide zurück und stützen sich auf tierexperimentelle Beobachtungen, bei denen am isolierten Vorderpfotenpräparat gezeigt wurde, daß Glucocorticoide eine Vasodilatation bewirken. Beste Erfolge wurden bei einer Dosis von 30 mg/kg Körpergewicht gesehen.

Eine direkte, aktive Vasodilatation wird allerdings von HINSHAW (17) und LEFER und MARTIN (24) abgelehnt: Vermutlich liegt ein anderer Mechanismus zur Beeinflussung von Gefäßlumina vor. ALTURA (2) zeigte im Tierversuch an der Ratte die Fähigkeit von hohen Dosen Hydrocortison (300 mg/kg Körpergewicht) und Methylprednisolon

(30 mg/kg Körpergewicht), das Lumen kontrahierter Arteriolen wiederherzustellen. Beide Steroide vermindern dosisabhängig die durch Adrenalin (Epinephrin), Noradrenalin (Norepinephrin, Arterenol, Vasopressin, Serotonin und Angiotensin induzierten Kontraktionen möglicherweise über eine Affinitätsänderung für adrenerge Rezeptoren (2, 4).

Durch die Steroide konnten die verengten Gefäße zum Teil bis auf 90 % des normalen Lumens erweitert werden. Es läßt sich folgern, daß es sich hierbei nicht um eine direkte aktive Vasodilatation durch die Corticoide handelt sondern um steroid- und dosisabhängige modifizierende Effekte auf vasoaktive Agentien mit Einfluß auf Arteriolen, Metarteriolen, praekapillare Sphinkteren und Venolen, die damit die normale Gefäßweite und damit Blutversorgung aufrechterhalten. Diese Widerstandsminderung soll auch durch eine Beeinflussung von Histamin bzw. anderen Mediatorsubstanzen verursacht sein (19).

Eine weitere Möglichkeit liegt auf Membranebene: Nach BEICKERT (7) wahren die Corticoide die Integrität der Zellmembran. Im Tierversuch wurde an Ratten gezeigt, daß der Transport von Natrium und Kalium an der Leberzellmembran im Schock vermindert ist. Durch diese Wahrung der Integrität der Zellmembran (am besten zu sehen bei einer Dosis von 30 mg/kg Körpergewicht) tritt im Schock ein geringerer Plasmaverlust auf (26).

2. Wirkung von Glucocorticoiden auf das Herz

BEICKERT erzeugte bei Hunden experimentell einen Infarkt (7). Unmittelbar vor Setzen des künstlichen Infarktes erhielten die Tiere eine Infusion mit 30 mg/kg Körpergewicht Methylprednisolon. Im Vergleich zur Kontrollgruppe konnte bei diesen Tieren die Überlebensrate signifikant erhöht werden. Als Ursache wurde ein Aufheben der peripheren Vasokonstriktion vermutet.

Die Corticoide scheinen einen von der eigentlichen Schocknoxe unabhängigen Effekt auf die Haemodynamik auszuüben.

Im Endotoxinschock beobachtete BEICKERT (7) ein Nachlassen des peripheren Widerstandes und demzufolge eine Zunahme des Herzzeitvolumens. Hierbei wurde die Überlebensrate auf 65 % gesteigert.

SAMBHI u.Ma (33) sehen eine mögliche Wirkung auf das Herzzeitvolumen in einer Verkürzung der isometrischen Periode des Myokards, also in einem direkten myokardialen Effekt. Ein derartiger direkter Effekt der Glucocorticoidwirkung auf das Herz ist bislang allerdings umstritten, es wird aber über eine Erhöhung des coronaren Blutflusses und über eine Erhöhung des Herzzeitvolumens berichtet. Ein Absinken der Herzfrequenz mit einem daraus resultierenden verminderten Sauerstoffbedarf des Herzens konnte ebenfalls beobachtet werden (6, 7, 21, 26, 27, 33, 44, 45).

SPATH und Mitarbeiter (37) untersuchten den isolierten Papillarmuskel der Katze und stellten dabei keinen positiv inotropen Effekt der Glucocorticoide fest. Dies läßt vermuten, daß die verbesserte Herzfunktion, die zweifelsfrei nach Glucocorticoidtherapie zu verzeichnen ist, durch eine indirekte Beeinflussung durch Glucocorticoide verursacht ist. Nach LOWETT u.Ma (29), LEFER (25) und SPATH u.Ma (37) soll bei verschiedenen Schockformen ein sogenannter "myocardial depressant factor" als toxische Substanz eine Minderung der Herzleistung verursachen. Diese Substanz wurde bei verschiedenen Schockarten nachgewiesen. Nach GLENN u. LEFER (14) hängt die Überlebensrate beim Schock unter anderem von einem möglichst geringen Serumspiegel dieses Faktors ab. Sie konnten diese Beobachtung bei Katzen machen, die einem hämorrhagischen Schock unterzogen wurden. Offensichtlich scheinen die Glucocorticoide in der Lage zu sein, die Sekretion des "myocardial depressant factors" zu hemmen und damit die Überlebensrate zu steigern. Möglicherweise läßt sich so die positive Herzwirkung der Glucocorticoide erklären.

3. Wirkung auf die Lunge

Nach HINSHAW u.Ma (17) konnten Glucocorticoide ein Anwachsen des Pulmonalarteriendruckes nicht verhindern. Auch HYMAN und MOTSAY (18, 30) konnten keine Veränderung der Gefäßreagibilität feststellen. Beim durch Ölsäure ausgelösten, experimentellen Lungenödem fand WILSON (43) eine hohe Schutzwirkung durch Glucocorticoide, er vermutete eine Einwirkung auf den Oberflächenfilm der Lunge. In der Rattenlunge, ebenso wie beim Kaninchen, beim Schaf sowie am menschlichen Feten und Erwachsenen wiesen TOFT u.CHYTIL (40) eine

Proteinkomponente nach, die Glucocorticoide spezifisch und mit hoher Affinität bindet.

Einen Effekt der Glucocorticoide auf die Lunge sehen CHAPMAN u.Ma (9) dagegen nur in einer Abschwächung der Spätreaktionen. Sie provozierten bei Hunden eine Aspirationspneumonie mit HCL (pH 1,8) und sahen weder einen Effekt in Bezug auf die Besserung von p_{CO_2}-Werten noch auf die Pathologie der Lunge oder auf die Überlebensrate.

Bei Fettembolie sollen die Steroide zu einer Ödemminderung führen und einen Schutz vor einer Entzündungsantwort auf hydrolisierte Produkte der eingelagerten Fettsäure bewirken (9). Klinisch konnten beim Ertrinkungsunfall teilweise überraschende Besserungen verzeichnet werden (40).

4. Wirkung auf die Niere

Experimentell konnte nach der Behandlung mit Glucocorticoiden eine Diuresesteigerung gezeigt werden (7, 21, 26, 27, 30).

Die Glucocorticoide steigern den renalen Blutfluß und führen somit zu einer renalen Perfusionssteigerung.

SULLIVAN u. CAVANAGH (38) fertigten beim Hund im septischen Schock renale Arteriogramme an. Die mit Methylprednisolon behandelten Tiere zeigten eine deutliche Vasodilatation ohne Anstieg des arteriellen Blutdrucks und damit eine Zunahme der Diurese.

5. Stabilisierung der Lysosomenmembran

Bei den Lysosomen handelt es sich um ein intrazelluläres digestives System (41). Sie bestehen aus potenten proteolytischen Enzymen, die für ihre Wirkung ein bestimmtes pH-Optimum benötigen.

Die kompensatorische Konstriktion der Kapillaren verursacht im Schock eine Hypoxie und Anoxie der Zelle (36). Durch diese intrazelluläre Anoxie rupturiert die aus Lipoprotein bestehende Membran der Lysosomen und es werden ihre Enzyme freigesetzt.

Bedingt durch Ruptur der Milzlysosomen verzeichneten LEFER u. GLENN im hämorrhagischen Schock der Katze einen Anstieg der Plasma-Kathepsin-D-Aktivität (25). Ebenso beobachteten sie im Endotoxinschock der Leber eine vermehrte Freisetzung von Plasmaphosphatase und ß-Glucuronidase. Durch ihre protektive Wirkung sollen die Glucocorticoide eine Freisetzung dieser proteolytischen Enzyme verhindern. Als Mechanismus wird ein direkter Einfluß auf die Lysosomenmembran gesehen (26, 36). Auch SPATH u. Ma (37) zeigten im Versuch an Hunden und Katzen die Fähigkeit der Glucocorticoide, durch Stabilisierung der Lysosomenmembran im Splanchnikusgebiet Proteolyse zu verhindern. Demgegenüber konnten WARREN u.Ma (41, 39) wenig Anhalt für eine direkte Stabilisierung der Lysosomenmembran finden. Sie halten eher eine indirekte Beeinflussung für möglich.

Eine andere Möglichkeit der Einflußnahme der Glucocorticoide auf die Lysosomenmembran könnte in einer Beeinflussung der durch den Schock ausgelösten Membranungleichgewichte liegen. BAUE u. WURTH (6) konnten durch Endotoxin bedingte Störungen im Elektrolyttransfer für Natrium, Kalium und Magnesium durch die Membran nachweisen. Möglicherweise sind die Glucocorticoide durch Einfluß auf diese Membranungleichgewichte in der Lage, ihre protektive Wirkung zu entfalten.

6. Metabolische Wirkung der Glucocorticoide

Im Schock kommt es zur Abnahme der metabolischen Fähigkeit der Zelle. BAUE u. WURTH (6) fanden im Lebergewebe beträchtlich reduzierte ATP-Spiegel. Als Folge der Hypoxie der Zelle resultiert eine metabolische Azidose mit vermehrtem Milchsäureanstieg im Serum, da im hypoxischen Gewebe der Intermediärstoffwechsel verstärkt den Weg über die Glykolyse nimmt und deren Endprodukt (überwiegend Milchsäure) dann keinen weiteren oxydativen Abbau mehr erfahren kann (32). Damit ist der energieliefernde Krebszyklus weitgehend blockiert. Für die Zellfunktion steht keine Energie mehr bereit. Demzufolge können auch Glucose, Fette und Aminosäuren nicht mehr in den Stoffwechsel eingehen.

SCHUMER u. SPERLING (36) untersuchten die Wirkung des Methylprednisolons auf den Stoffwechsel im septischen Schock und fanden, daß Glucocorticoide zum einen in der Lage sind, durch Rückbildung von Glykogen aus Milchsäure einen Abfall des Milchsäurespiegels im Serum zu bewirken. Zum anderen induzieren sie den Eintritt von Aminosäuren und Fett in den Pyruvat- und Krebszyklus. Durch die daraus resultierende ATP-Bereitstellung nimmt die Energiebeschaffung für den Stoffwechsel wieder zu.

Aufgrund der in der Literatur beschriebenen möglichen schockprotektiven Wirkung der Glucocorticoide mit Einfluß auf die Hämodynamik, das Herz, die Nieren, die Lunge und den Stoffwechsel wurden Patienten unserer Intensivstation im Schock verschiedener Genese Glucocorticoide in hoher Dosierung verabreicht. Dabei wurde ausschließlich Methylprednisolon verwendet.

Im septischen Schock ist der Einsatz von Methylprednisolon dann indiziert, wenn eine reduzierte Herzauswurfleistung und eine Verschlechterung der hämodynamischen Situation vorliegen, d.h. wenn der periphere Widerstand mit üblichen Methoden nicht verringert werden kann und wenn eine reduzierte Nierenfunktion besteht. Nach Möglichkeit sollte mit der Therapie begonnen werden, bevor diese drei genannten Symptome gemeinsam auftreten.

Auch in der Literatur wird die möglichst frühzeitig einsetzende Anwendung von Methylprednisolon im septischen Schock gefordert (7, 10, 21, 27, 30).

Autoren wie DIETZMAN u. Ma (10), MOTSAY (30) und LILLEHEI u. Ma (26, 27) zeigen, daß bei Gaben von 30 mg/kg Körpergewicht unmittelbar vor Induktion eines künstlichen Endotoxinschocks die Überlebensrate signifikant von 25 % auf 65 % angehoben werden konnte.

Bereits 5 Minuten nach Erstinjektion sah BEICKERT (7) eine einsetzende Wirkung mit einem Optimum nach eineinhalb Stunden. MOTSAY (30) und DIETZMAN u. Ma (10) beschrieben ein Optimum nach 2 - 4 Stunden.

Auch im klinischen Bereich wird übereinstimmend von den Autoren (7, 10, 17, 21, 26, 30) über eine Erhöhung der Überlebensrate berichtet. Nach DIETZMAN u. Ma (10) ist Voraussetzung für die von ihnen ermittelte Überlebensrate von 70 % ein Blutdruck von 80 - 90 mm Hg, ein ZVD von 8 - 12 cm H_2O und eine Urinausscheidung von mindestens 25 ml/h. Sie behandelten 150 Patienten im septischen Schock mit 30 mg/kg Körpergewicht Methylprednisolon und konnten dabei die Letalität von früher 84 % auf 30 % senken.

Ziel der früh einsetzenden Therapie ist es, die metabolische Azidose mit ihrem deletären Folgezustand, dem irreversiblen Schock, aufzuheben.

Für die klinische Beurteilung der Wirksamkeit der Methylprednisolontherapie steht eine Zunahme der peripheren Durchblutung (rosige, warme und trockene Peripherie), zunehmende Urinausscheidung, Steigerung des Herzminutenvolumens, Abnahme des Plasmakatecholaminspiegels, Absinken des Laktatspiegels und Nachlassen der Dyspnoe im Vordergrund. Lediglich im Tierversuch wurde eine Blutdrucksteigerung gesehen (7, 10), während im klinischen Bereich der Blutdruck unbeeinflußt blieb.

Auf unserer Intensivstation wurden 42 Patienten im septischen Schock mit Methylprednisolon behandelt. Erfolge dieser Therapie sahen wir bei 30 Patienten, ersichtlich aus einem Rückgang der Zyanose, Anstieg der Hauttemperatur und Zunahme der Diurese.

Die erste Dosis wurde 1 - 2 Stunden nach Schockeintritt verabreicht. Eine Besserung der genannten Kriterien konnte 2 - 9 Stunden nach Erstinjektion beobachtet werden. Bei 20 von 30 Patienten kam es durchschnittlich 4 Stunden nach Therapiebeginn zu einer Durchblutungssteigerung, während diese bei den restlichen 10 Patienten erst nach 6 - 7 Stunden zu beobachten war.

Bei 12 von 42 Patienten im septischen Schock konnte keine Besserung der peripheren Durchblutung gesehen werden. Sie zeigten kein Ansprechen auf die Methylprednisolontherapie. Einschränkend ist dazu zu bemerken, daß bei diesen Patienten die Therapie erst nach 10 - 12 Stunden einsetzte und die heute empfohlene Dosierung,

250 mg - 500 mg gegenüber 1500 - 2000 mg als Einzelinjektion für den Erwachsenen, unterschritten wurde, so daß der irreversible Schock nicht mehr durchbrochen werden konnte.

Eine deutliche Blutdruckbeeinflussung ließ sich nicht erkennen: Bei 20 von 42 Patienten blieb der Blutdruck unverändert, 10 weitere Patienten zeigten eine Steigerung des systolischen Blutdruckwertes um etwa 40 mm Hg, 8 wiesen schwankende Werte auf und bei den restlichen 4 zeigte sich sogar ein RR-Abfall von 20 - 40 mm Hg.
Die Pulsfrequenz kehrte bei 24 von 42 Patienten in den Normbereich zurück.

Eine Diuresesteigerung setzte bei unseren Patienten in 28 Fällen bereits in der ersten Stunde nach Therapiebeginn ein.

Ist die Beurteilung der protektiven Wirksamkeit des Methylprednisolons im septischen Schock einheitlich positiv, so ist die Anwendung im hämorrhagischen Schock umstritten:

ROKKANEN u. Ma (31) sahen unter 29 mit Methylprednisolon behandelten Patienten mit Polytrauma nur einen sicheren Erfolg. Dieser Patient hatte eine Fettembolie, die offenbar durch Methylprednisolon günstig beeinflußt wurde.

Demgegenüber beschreibt WILSON (44) in einer Studie über 23 Patienten im hämorrhagischen Schock eine Tendenz zur Erhöhung des Schlagvolumens und des Herzzeitvolumens innerhalb der ersten 60 Minuten. Seiner Erfahrung nach ist die Wirkung am deutlichsten sichtbar bei Patienten mit initial erniedrigtem Herzminuten- und Schlagvolumen.

Ein Versuch zur Behandlung des hämorrhagischen Schocks mit Methylprednisolon erscheint dann gerechtfertigt, wenn mit Volumensubstitution, Heparinisierung und der sonst gängigen Schocktherapie kein Rückgang der Zentralisation zu erreichen ist, d.h. wenn die Grenze zur Irreversibilität erreicht wird.

Unter Berücksichtigung dieser Parameter haben wir 20 Patienten im hämorrhagischen Schock mit Methylprednisolon behandelt:

Bei 13 dieser 20 Patienten konnten wir nach 2 - 4 Stunden eine deutliche Besserung der hämodynamischen Situation mit einem Rückgang der Zentralisation sehen. Bei 11 dieser 13 Patienten normalisierte sich auch der Blutdruck. In diesen Fällen dürfte dies jedoch vorrangig der Volumensubstitution zuzuschreiben sein.

Gute Ergebnisse der Methylprednisolonbehandlung werden bei pulmonalen Komplikationen im Rahmen einer Fettembolie, nach Aspirationspneumonie und nach Ertrinkungsunfall berichtet (4, 9, 12).

Corticoide sollen bei Fettembolie in der Lage sein, ernste pulmonale Komplikationen zu verhindern (4). ASHBAUGH u. PETTY sehen den Angriffspunkt der Glucocorticoide an lokalen, durch das Auftreten freier Fettsäuren ausgelösten Entzündungserscheinungen.

FISCHER u. Ma (12) behandelten 14 Patienten mit Fettembolie.Diese erhielten drei Tage lang alle 6 Stunden jeweils 80 mg Methylprednisolon und überlebten alle. Nach ASHBAUGH u. PETTY (4) wird eine Verkürzung der Beatmungszeit als wesentlicher Erfolg in der Behandlung der Fettembolie mit Methylprednisolon gesehen.

Stellvertretend für andere Patienten haben wir auf Seite 15 von einem 5-Jährigen mit Fettembolie berichtet. Bei diesem Kind konnte 9 Stunden nach Erstinjektion von 50 mg Methylprednisolon eine Besserung der peripheren Durchblutung registriert werden. 24 Stunden nach Schockeintritt war das schwere Krankheitsbild durchbrochen. Allerdings ist aus jetziger Sicht zu sagen, daß die späteren Dosen nicht mehr notwendig waren (siehe Abb. 7).

Die positive Wirkung der Glucocorticoide im anaphylaktischen Schock ist inzwischen unbestritten (7, 19, 32, 36).
Bei dieser extremen Dysregulation allergischer Reizbeantwortung tritt durch Antigen-Antikörperreaktion Zellschädigung auf mit Freisetzung pharmakologisch aktiver Substanzen, wie Histamin, Serotonin und Bradykinin (32).

Glucocorticoide sollen metabolisch oder über Minderung der Syntheserate diese Histaminfreisetzung beeinflussen (19). Möglicherweise spielt die Histidindecarboxylase als limitierendes Enzym

eine Rolle für die Histaminbildung. Die Produktionsminderung von Antikörpern soll durch Behinderung der Synthese neuen Proteins, speziell in antikörperbildenden Zellen, bewirkt werden (19). Bei allergischen Zuständen sollen die Corticoide entweder mit dem Komplement selbst oder mit deren Fixation an der Membran interferieren (36).

Im Tierexperiment zeigte BEICKERT (7), daß im anaphylaktischen Schock die alleinige Gabe von Glucocorticoiden nicht ausreicht. Seiner klinischen Beobachtung nach wirken die Glucocorticoidester auch nach intravenöser Verabreichung erst nach einer Stunde oder später. Glucocorticoide sollen die Kapillarwandungen und die glatte Muskulatur vor verschiedenen Mediatorsubstanzen schützen. Dieser Effekt scheint jedoch erst nach einer gewissen Latenzzeit aufzutreten, so daß Repetitionsdosen erforderlich werden. Beweisend für eine Latenzzeit der Corticoidwirkung könnte der auffallend wellenförmige Verlauf bei unseren 4 Patienten mit Kontrastmittelzwischenfall sein. Nachinjektionen führten jeweils erneut zur Zustandsbesserung,bis schließlich der Schock behoben werden konnte.

Im kardiogenen Schock ist die Indikation zur Therapie mit Methylprednisolon umstritten. Dennoch werden Glucocorticoide zum Versuch der Entlastung des Herzens und einer Besserung der hämodynamischen Situation eingesetzt.

BAUE u. WURTH (6) untersuchten 31 Patienten im kardiogenen Schock. Mindestens alle 30 Minuten wurden hämodynamische Messungen durchgeführt. Nach Injektion von 30 mg/kg Körpergewicht Methylprednisolon wurde ein Anstieg des Herzindex, ein Abfall des peripheren Widerstandes, eine Steigerung der Urinausscheidung und des Sauerstoffverbrauchs festgestellt.

Auch BEICKERT (7) sieht in einer weitgehenden Normalisierung der hämodynamischen Größen eine wichtige Indikation zum Einsatz von Methylprednisolon im kardiogenen Schock.

MOTSAY behandelte 31 Patienten im kardiogenen Schock (30). Bei 28 dieser Patienten trat der Schock postoperativ auf, 13 hatten einen Myokardinfarkt. 22 Patienten überlebten, 9 Patienten, die einen Myokardinfarkt hatten, verstarben.

Der Herzindex stieg nach der Methylprednisolonbehandlung von weniger als 21/min/m^2 auf Werte über 21/min/m^2 innerhalb von 1 - 2 Stunden, der periphere Widerstand sank, die Urinausscheidung und der Sauerstoffverbrauch nahmen zu. Entscheidend ist der rechtzeitige Therapiebeginn (30). Bei innerhalb 4 Stunden einsetzender Therapie überlebten die Patienten. Bei den 37 % verstorbenen Patienten erfolgte die Erstinjektion erst 12 Stunden nach Schockeintritt.

Von der Vorstellung ausgehend, daß - wie beim septischen - auch beim kardiogenen Schock die Hauptgefahr in der peripheren Vasokonstriktion liegt, haben DIETZMAN, MOTSAY und LILLEHEI (10) hohe Glucocorticoidgaben verabreicht. Nach einer einmaligen Dosis von 30 mg/kg Körpergewicht stieg das Herzminutenvolumen an, der periphere Widerstand fiel, die vorher blassen und kalten Extremitäten wurden rosig und warm. Das Urinvolumen nahm zu. Bestimmungen des Plasmakatecholaminspiegels zeigten einen deutlichen Abfall. Schließlich wurde auch ein verminderter Laktatspiegel im Serum nachgewiesen. Besonders günstige Ergebnisse sahen sie bei hohem peripheren Widerstand und bei einem Venendruck von mehr als 10 cm H_2O.

HEMPELMANN u. PIEPENBROCK (16) fanden demgegenüber keinen klinisch relevanten Akuteffekt von Methylprednisolon auf das Herz und die Hämodynamik. Weder intraoperativ noch bei einer 4-stündigen postoperativen Untersuchungsserie, während der 30 mg/kg Körpergewicht verabreicht wurden, fanden sie einen Anhalt für einen kardialen Effekt. Lediglich eine kurzfristige vasodilatatorische Wirkung wurde gesehen.

Mit 4 Patienten im kardiogenen Schock konnten wir keine großen Erfahrungen sammeln, jedoch zeigten alle 4 Patienten eine allmähliche Stabilisierung der Kreislaufverhältnisse mit einem Rückgang der Akrozyanose. Bei einer 60-jährigen Patientin mit

schwerer Tachyarrhythmie konnte eine Normalisierung der Herzaktion beobachtet werden. Bei Therapiebeginn hatte diese Patientin noch kein Digitalispräparat erhalten.

In Übereinstimmung mit MOTSAY und LILLEHEI (30, 26, 27, 28) hat sich die Dosierung von 30 mg/kg Körpergewicht Methylprednisolon bei der Behandlung von Schockzuständen gleich welcher Genese bewährt. Aus ihren experimentellen Untersuchungen ist bekannt, daß eine Überschreitung ebenso wie ein Unterschreiten dieser Dosis zu einer Einschränkung der Wirksamkeit führen (26, 27, 28, 30).
Entsprechend der Halbwertzeit von Methylprednisolon sollte diese Dosis, wenn erforderlich, nach 4 Stunden wiederholt werden. Zeigt sich jedoch auch nach der zweiten und dritten Injektion kein Erfolg, ist die Therapie mit Methylprednisolon sinnlos und sollte abgebrochen werden.

Die Vielzahl möglicher Nebenwirkungen einer Steroidtherapie könnte dazu führen, mit der Anwendung dieser Substanzen zu zögern. Hier wäre einmal die Steigerung der Gluconeogenese zu nennen, die zum Steroiddiabetes führen kann (23).

Durch Hemmung der RNS-Synthese kommt es zu katabolen Vorgängen im Bindegewebe der Haut, der Lymphdrüsen und der Muskulatur (23). Dies bedeutet eine Grundlage für die Unterdrückung entzündlicher Reaktionen im Mesenchymalgewebe.

Durch Hemmung der Fibroblastenentwicklung kommt es zu Verzögerung der Wundheilung. Ebenso wird das Knochenwachstum gehemmt, die Einlagerung von Kalzium in den Knochen ist gestört mit einer daraus resultierenden Osteoporose (23).

Eine von THOMPSON u. LIPPMAN (39) beobachtete Reduzierung der Lymphocyten ist möglicherweise Mitursache für die Minderung der Infektabwehr und Hemmung von Immunreaktionen.
Für die Störung von Immunreaktionen sollen auch die katabolen Vorgänge verantwortlich sein (8, 23):
BUTLER (8) verabreichte gesunden freiwilligen Probanden 96 mg Methylprednisolon/die und beobachtete eine deutliche Minderung

von IgG, IgA und etwas geringer von IgM im Serum. Ursache hierfür soll der ansteigende Katabolismus während der Behandlung und die verminderte Synthese körpereigener Corticosteroide während und nach Absetzen der Therapie sein.

Bei vorübergehender Anwendung hoher Glucocorticoidgaben konnten BAUE u. WURTH keinen Einfluß auf die Wundheilung, keine Neigung zu Magen-Darm-Blutung, keine vermehrte Anfälligkeit für Infektionen oder eine Nebennierensuppression sehen (6).

Dies deckt sich mit unseren Beobachtungen: Auch wir fanden keine der beschriebenen Nebenwirkungen. Langzeitnebenwirkungen, wie Osteoporose oder Myopathie, ulzerogene Wirkung mit Gefahr von Magenblutungen sind demnach bei kurzfristiger Anwendung, wie sie gerade bei der Behandlung von Schockzuständen praktiziert wird, nicht zu befürchten.

D) Z U S A M M E N F A S S U N G

Aus den theoretischen und experimentellen Kenntnissen und den vorliegenden Beobachtungen an 69 Patienten lassen sich einige Indikationsgebiete für die hochdosierte Glucocorticoidtherapie ableiten:

Für den septischen Schock gilt eine Indikation dann, wenn eine reduzierte Herzauswurfleistung vorliegt, wenn der periphere Widerstand nicht zu senken ist und wenn die Nierenfunktion eingeschränkt ist.
Für den hämorrhagischen Schock ist die Indikation dann gegeben, wenn mit Volumensubstitution, Heparinisierung und den üblichen weiteren Maßnahmen kein Erfolg zu erzielen ist.
Zu befürworten ist die Behandlung mit Glucocorticoiden bei durch Fettembolie oder Aspiration ausgelösten pulmonalen Komplikationen, auch wenn als Erfolg lediglich eine Verkürzung der Beatmungszeit erreicht werden kann. Für die sogenannte Schocklunge liegen zu wenig Erfahrungen vor.

Beim kardiogenen Schock können Glucocorticoide zwar keine direkte Entlastung des Herzens herbeiführen, der Einsatz mit dem Ziel einer Normalisierung der Hämodynamik kann jedoch versucht werden.

Bei der Anwendung beim anaphylaktischen Schock steht die antiallergische Eigenschaft der Glucocorticoide im Vordergrund, mit deren Hilfe auch schwerste allergische Reaktionen günstig beeinflußt werden können.

Unsere klinischen Erfahrungen beim Einsatz von Methylprednisolon zeigen, daß bei 50 von 69 schwerstkranken Patienten eine deutliche Besserung des Zustandes auftrat. Weitere 9 Patienten boten einen vorübergehenden Erfolg, der jedoch nicht von Dauer war, so daß eine weitere Therapie mit Methylprednisolon sinnlos wurde. Die restlichen 10 Patienten zeigten keinerlei Effekt der Methylprednisolonbehandlung.

Wenn auch die Mortalität mit 37 Verstorbenen (von 69) sehr hoch war, so lag dies am lebensbedrohlichen Zustand aller Patienten, dessen Überwindung mit üblichen Maßnahmen kaum zu erwarten war. Immerhin ist bei den 32 Überlebenden nicht von der Hand zu weisen, daß die Methylprednisolontherapie eine ursächliche Rolle bei der Überwindung der kritischen Phase der Erkrankungen spielte.

Bei der Vielzahl notwendiger anderer therapeutischer Maßnahmen läßt sich kein endgültiger Beweis für den protektiven Effekt von Methylprednisolon liefern. Dennoch ist unserer klinischen Erfahrung nach der Einsatz von Methylprednisolon bei vielen Schockformen zu befürworten. Er kann nicht nur eine vorübergehende Besserung desolater Zustände, sondern unter Umständen ein Überleben herbeiführen.

Meinem Doktorvater,

Herrn Professor Dr.med. K. E y r i c h ,

danke ich für die freundliche und großzügige

Unterstützung bei der Abfassung der Dissertation.

E) L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. ALHO, A., E. KARAKARJN et al.:
Corticoidtherapy in traumatic shock.
Resusciation 3, 181 - 188 (1974).

2. ALTURA, B.M. and B.T. ALTURA:
Effects of local anesthetics, antihistamines and glucocorticoids on peripheral blood flow and vascular smooth muscle.
Anesthesiology 41, 197 - 214 (1974).

3. ALTURA, B.M., B.T. ALTURA and S.G. HERSHEY:
Pharmacodynamic actions of corticosteroids on the microcirculation.
In: Steroids and shock. Ed. T.M. Glenn.
Urban & Schwarzenberg, München-Berlin-Wien, 67 - 68 (1975).

4. ASHBAUGH, D.G. and T.L. PETTY:
The use of corticosteroids in the treatment of respiratory failure associated with massive fat embolism.
Surg. Gynec. Obstet. 123, 493 - 500 (1966).

5. ATKINSON, J.P., A.D. SCHREIBER and M.M. FISCHER:
Effects of corticosteroids and splenectomy on the immune clearance and destruction of erythrocytes.
J. of Clin. Invest. 52, 1509 - 1517 (1973).

6. BAUE, A.E. and M.A. WURTH:
Impairment of cellmembrane transport during shock and after treatment.
Am. Surg. 178, 412 - 421 (1973).

7. BEICKERT, A.:
Glucocorticoide in der Prophylaxe und Therapie verschiedener Schockformen.
Dtsch. Ges. Wes. 25, 2061 - 2067 (1970).

8. BUTLER, W.T.:
Effects of corticosteroids on immunity in man.
J. of Clin. Invest. 52, 2629 - 2640 (1973).

9. CHAPMAN, R.L., J.H. MODELL, B.C. RUTZ, H.W. CALDERWOOD, C.J. HOOD and S.A. GRAVES:
Effects of continuous positive-pressure ventilation and steroids on aspiration of hydrochloric acid (pH 1,8) in dogs.
Anesth. Analg. Curr. Res. 53, 556 - 562 (1974).

10. DIETZMAN, R.H., G.J. MOTSAY und R.C. LILLEHEI:
Die Anwendung von Arzneimitteln bei der Schockbehandlung.
Internist 12, 103 - 107 (1971).

11. DISTLER, A. und H. LIEBAU:
Untersuchungen zum Mechanismus der blutdrucksteigernden Wirkung von Mineralocorticoiden.
Klin. Wschr. 51, 1091 - 1097 (1973).

12. FISCHER, j.E., R.H. TURNER, J.H. HERNDORN and H. RISEBOROUCH:
Massive steroid therapy in severe fat embolism.
Surg. Gynec. Abstet. 132, 667 - 672 (1971).

13. FROWEIN, J. und K.G. PETERSEN:
Rezeptoren für Steroidhormone.
Dtsch. Med. Wschr. 101, 589 - 593 (1976).

14. GLENN, T.M. and A.M. LEFER:
Antitoxic action of methylprednisolone in hemorrhagic shock.
Europ. J. Pharmacol. 13, 230 - 238 (1971).

15. GRUENER, R. et al.:
Corticosteroids: Effects of muscle membrane excitability.
Arch. of Neurology 26, 181 - 185 (1972).

16. HEMPELMANN, G. und S. PIEPENBROCK:
Therapie mit positiv inotopen Substanzen unter besonderer Berücksichtigung von Dopamin.
Anaesth. Inform. 10, 513 - 518 (1977).

17. HINSHAW, L.B., L.A. SOLOMON, P.S. FREENY and D.A. REINS:
Endotoxin shock.
Arch. Surg. 94, 61 - 66 (1967).

18. HYMAN, A.L., D.G. PEMINGTON, P.J. KADOWITZ and W.E. JAQUES:
Studies of the mechanisms of the pulmonary vasopressor response to endotoxin: Effects of Corticosteroids and catecholamines.
In: Steroids and Shock. Ed. T.M. Glenn,
Urban & Schwarzenberg, München-Berlin-Wien,
129 - 149 (1975).

19. JASANI, M.K.:
Possible modes of action of ACTH and glucocorticoids in allergic diseases.
Clin. Allerg. 2, 1 - 41 (1972).

20. KAISER, H.:
Biochemie und Physiologie der NNR-Hormone.
In: Klinische Pharmakologie und Pharmakotherapie.
Ed. H.P. Kümmerle, E.R. Garrelt, K.H. Spitzy.
Urban & Schwarzenberg, München-Berlin-Wien,
404 - 423 (1971).

21. KAWARADA, J., C.C. WOLFERTH and T. MATSUMOTO:
Endotoxin Shock.
Int. Surg. 57, 141 - 146 (1972).

22. KUSCHINSKY, G.:
Zur Pharmakotherapie mit Corticoiden.
Dtsch. Ärzteblatt 25, 1875 - 1879 (1975).

23. KUSCHINSKY, G.:
Nebenwirkungen und Kontraindikationen der Glucocorticoide.
Dtsch. Ärzteblatt 39, 2689 - 2692 (1975).

24. LEFER, A.M. and J. MARTIN:
Mechanism of the protective effect of corticosteroids in hemorrhagic shock.
Am. J. Physiol. 216, 314 - 320 (1969).

25. LEFER, A.M. and T.M. GLENN:
Corticosteroids and the lysosomal protease myocardial depressant factor system in shock.
In: Steroids and shock. Ed. T.M. Glenn.
Urban & Schwarzenberg, München-Berlin-Wien,
233 - 248 (1975).

26. LILLEHEI, R.C., G.J. MOTSAY and R.H. DIETZMAN:
The use of corticosteroids in the treatment of shock.
Int. J. Clin. Pharmacol. 5, 423 - 433 (1972).

27. LILLEHEI, R.C., R.H. DIETZMAN, G.J. MOTSAY, L.S. SCHULTZ, L.H. ROMERO and L.B. BECKMAN:
The pharmacologic approach to the treatment of shock.
Geriatrics 27, 73 - 83 (1972).

28. LILLEHEI, R.C., J.K. LONGERBEAM, J.H. BLOCK and W.G. MANAX:
The modern treatment of shock based on physiologic principles.
Clin. Pharm. Therapy 5, 63 - 101 (1964).

29. LOVETT, W.L., S.L. WANGENSTEIN, R.M. GLENN and A.M. LEFER:
Presence of a myocardial depressant factor in patients in circulatory shock.
Surgery 70, 223 - 237 (1971).

30. MOTSAY, G.J.:
Wirkungen der Corticosteroide auf die Zirkulation beim Schock: Experimentelle und klinische Ergebnisse.
Fed. Proc. 29, 1861 - 1873 (1970).

31. ROKKANEN, P. A. ALHO et al.:
The efficacy of corticosteroids in severe trauma.
Surg. Gynec. Obstet. 138, 69 - 73 (1974).

32. RÜMELIN, K.:
Allergisch-anaphylaktische Reaktionen und ihre Therapie: 2. Der anaphylaktische Schock.
Fortschr. Med. 29, 1056 - 1060 (1972).

33. SAMBHI, M.P., M.H. WEIL, and V.N. NAHOJI:
Acute pharmacodynamic effects of glucocorticoids.
Circulation 31, 523 - 530 (1965).

34. SCHMID, A., H. STUDER, H.J. BUCHER und R. ROHNER:
Eine Methode zur vergleichenden Charakterisierung verschiedener Steroide anhand ihrer Akutwirkung auf Leukozyten und endogene Kortisolsekretion.
Schweiz. Med. Wschr. 104, 316 - 322 (1974).

35. SCHUMER, W., P.R. ERVE and R.P. OBERNOLTE:
Mechanism of steroid protection in septic shock.
Surgery 72, 119 - 125 (1972).

36. SCHUMER, W. and R. SPERLING:
Shock and its effect in the cell.
Yama 205, 75 - 79 (1968).

37. SPATH, J.A., R.J. GORCZYNSKI and A.M. LEFER:
Possible mechanisms of the beneficial action of glucocorticoids in circulatory shock.
Surg. Gynec. Obstet. 137, 597 - 607 (1973).

38. SULLIVAN, T.J. and D. CAVANAGH:
Corticosteroids in endotoxin shock.
Arch. Surg. 92, 732 - 739 (1966).

39. THOMPSON, E.B. and M.E. LIPPMAN:
Mechanism of action of glucocorticoids.
Metabolism 23, 159 - 202 (1974).

40. TOFT, D. and F. CHYTIL:
Receptors for glucocorticoids in lung tissue.
Arch. Biochem. Biophys. 157, 464 - 469 (1973).

41. WARREN, H.S., W.W. FERGUSON and S.L. WANGENSTEIN:
Lysosomal enzyme release in canine endotoxin shock treated with methylprednisolone.
Amer. Surg. 608 - 618 (1973).

42. WERDER, v.K.:
Klinische Wirkungen und Nebenwirkungen der Glucocorticoide.
DIA 12, 487 - 495 (1974).

43. WILSON, R.F. and R.R. FISCHER:
The hemodynamic effects of massive steroids in clinical shock.
Surg. Gynec. Obstet. 127, 769 - 776 (1968).

44. WILSON, J.W.:
Cellular localization of ^{3}H-labeled corticosteroids by electron microscopic autoradiography after hemorrhagic shock.
In: Steroids and Shock. Ed. T.M. Glenn.
Urban & Schwarzenberg, München-Berlin-Wien,
275 - 297 (1975).

L e b e n s l a u f

25.12.1943	Geburt in Zweibrücken/Rheinland-Pfalz
1944	Übersiedelung nach Bamberg
1949 - 1954	Besuch der Volksschule Bamberg
1954 - 1963	Besuch des Städt. Mädchenrealgymnasiums in Bamberg
1963 - 1970	Studium der Medizin an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg
1964	Naturwissenschaftliche Vorprüfung
1967	Medizinische Vorprüfung
1970	Medizinische Prüfung
14.1.1971	Eheschließung mit Wolf Pracher, Medizinalassistent
1.2.1971 - 31.1.1972	Medizinalassistentenzeit am Julius-Spital Würzburg
1.2.1972 - 31.10.1976	Facharztweiterbildung am Institut für Anaesthesiologie der Universität Würzburg
10.11.1975	Geburt des Sohnes Florian
22. 9.1977	Geburt der Tochter Sybille
22.11.1976	Facharztanerkennung als Anaesthesistin
Ab 15.3.1979	Tätigkeit als Anaesthesistin an der Orthopädischen Klinik im Schloß Werneck.

Traute Pracher